

Rec'd PCT/PTO 21 SEP 2004

[별지 제65호의55서식]

# Submission of Arguments

의견제출서



국제출원번호		PCT/KR03/00922	국제출원일		2003.05.09	우선일	2002.05.09
출원인	성명	MEDIGENES	주민등록번호			국적	Republic of Korea
	주소	#1822, Hyundai Venture Vill B/D, 713 Susa-dong, Gangnam-Gu, Seoul 135-539 Republic of Korea					
대리인	성명	CHO, In-jae	대리인코드		9-1999-000606-6	전화번호	+82-2-566-8300
	주소	NEWKOREA INTERNATIONAL PATENT & LAW OFFICE 3rd Fl., Janghyun Bldg., #637-23, Yeoksam-Dong, Hangeam-Gu, 135-909, Seoul, Republic of Korea					
명령일자		2004. 3. 30					
<p>특허법시행규칙 제106조의4제4항의 규정에 의하여 위와 같이 제출합니다.</p> <p style="text-align: right;">2004 년 5월 14일</p> <p style="text-align: right;">출원인(대리인) 조인제 (인)</p> <p>특허청장 귀하</p>							
<p>※ 첨부서류</p> <p>1. 의견서 1통</p> <p>2. 대리인에 의하여 절차를 밟는 경우에는 그 대리권을 증명하는 서류 1통</p>							

50285-32011민

99. 6. 2. 승인

210mm×297mm

(보존용지(2중) 70g/m<sup>2</sup>)

담당	대리	과장	차장	부장	변리사	소장
						

BEST AVAILABLE COPY

BEST AVAILABLE COPY

국제출원 제PCT/KR03/00922호(국제출원일: 2003년 5월 9일, 이하 '본원발명'이라 합니다)는 "혈청 또는 혈장을 포함하는 창상치료용 약제학적 조성물(A pharmaceutical composition for treatment of wounds containing blood plasma and serum)"에 관한 발명으로서, 귀 국제예비심사기관의 심사관님으로부터 아래와 같은 내용의 견해서가 2004년 3월 30일자로 발행되었습니다.

- 아 래 -

1. 신규성

본원의 특허청구범위 제1항, 제3항 및 제6항은 가축으로부터 유래한 혈장 또는 혈청을 활성성분으로 포함하는 창상치료용 약학 조성물을 청구하고 있으나, 국제조사보고서에 기재된 인용참증 D1(JP07-267992A(1995.1.7.))에 포유동물의 혈장에서 유래한 단백질 PHBP-70을 함유하는 창상치료제가 기재되어 있는바, 본원의 상기 제1항, 제3항 및 제6항에 기재된 발명은 발명의 신규성이 인정되지 않습니다.(Article 33(2) PCT)

2. 진보성

특허청구범위 제1항, 제3항 및 제6항은 신규성이 인정되지 않으므로 진보성에 관해 논하지 않습니다.

특허청구범위 제2항은 상기 제1항 기재의 조성물이 pH 3.5 내지

6.5의 약산성인 것으로 한정하고 있으나, 상기 조성물의 산성화는 본원 명세서에 인산 등의 무기산 또는 유기산을 혈장 또는 혈청에 첨가하는 것으로 기재되어 있고, 상기 D1의 창상치료제의 제조방법을 기재한 실시예 역시 인산을 가하여 조성물을 산성화시키는 과정이 기재되어 있어, 상기 D1에 비록 구체적인 창상 치료제 조성물의 PH값이 기재되어 있지 않다고 하더라도, 약산성의 조성물의 최적화된 PH값을 예측하는 정도는 통상의 당업자에게 자명한 사실로 인정되어 상기 제2항은 발명의 진보성이 인정되지 않습니다.

특허청구범위 제4항은 상기 제1항의 조성물이 국소투여되는 것으로 더욱 한정하고 있는 종속항이나, 상기 D1에 기재된 단백질 PHBP-70을 함유하는 창상치료제는 창상 치료시 적당한 수용성 기체와 혼합하여 국소적으로 직접 환부에 도포하는 투여법이 가장 적합하다고 기재되어 있는바, 상기 D1에 의해 발명의 진보성이 인정되지 않으며,

또한 특허청구범위 제5항의 상기 제1항 기재의 조성물의 제형에 그 특징이 있으나, 창상 치료제를 크림, 연고, 젤, 액제, 분말제 또는 패치제의 형태로 제제화하는 기술은 국제조사보고서에 기재된 인용참증 D2(JP03-240738A(1991.10.28))에 기재되어 있는 것처럼 통상의 당업자에게는 일반화된 기술인 바, 상기 D1과 D2에 기재된 발명을 조합하는 정도는 통상의 당업자에게는 자명한 사실로 인정되어 발명의 진보성이 인정되지 않습니다.

따라서 본원의 특허청구범위 제1항 내지 제6항의 발명은 발명의 진보성이 인정되지 않습니다. (Article 33(3) PCT)

### 3. 산업상 이용가능성

본원의 특허청구범위 제1항 내지 제6항은 산업상 이용가능한 발명으로 인정됩니다.

이에, 다음과 같은 의견을 개진합니다.

- 다 음 -

### 1. 신규성

심사관님께서서는 본원의 특허청구범위 제1항, 제3항 및 제6항은 인용참증 D1(JP07-267992A)의 선행기술에 의해 신규성이 인정되지 않는다고 지적하셨습니다. 즉, 심사관님께서서는 본원의 특허청구범위 제1항, 제3항 및 제6항(이하, 본원발명)은 상기 인용참증 D1(JP07-267992A)의 선행기술(이하, 인용발명 I)과 동일하다고 판단하셨습니다.

#### (1) 발명의 동일성 판단 기준

일반적으로 발명의 동일성은 특허청구의 범위를 주대상으로 하고 명세서의 상세한 설명 및 도면을 특허청구의 범위 해석의 보충적 기준으로 하여

특허청구의 범위에 내재하는 기술적 사상의 실체에 착안하여 판단해야하고, 발명의 목적, 구성 및 효과의 3요소를 비교하고 그 결과를 종합적으로 검토하여 판단하되, 그 중 발명의 구성의 동일 여부를 중심으로 하여 판단하는 것이 원칙이라 할 것입니다. 대한민국 대법원 판례(참고자료 1)는 “특허발명에 있어서 선행 기술과의 동일성을 판단하는 데에는 특허발명과 선행기술의 기술적 구성이 동일한가 여부에 의하여 판단하되 그 효과도 참작하여야 할 것인바, 기술적 구성에 차이가 있더라도 그 차이가 과제 해결을 위한 구체적 수단에서 주지 관용기술의 부가, 삭제, 변경 등으로 새로운 효과의 발생이 없는 정도의 미세한 차이에 불과하다면 양 고안은 서로 동일하다고 하여야 할 것이다.” 라는 내용으로 동일성의 판단기준을 적절히 제시하고 있습니다.

요컨대, 양자 발명이 동일하다는 것은 목적, 구성, 효과의 3요소가 동일해야 합니다.

## (2) 본원발명과 인용발명 I의 비교

본원발명의 목적은 새로운 창상치료제를 제공하는데 있으며 인용발명 I 또한 동일한 목적으로 하고 있음을 인정합니다. 그러나, 본원발명의 구성 및 효과는 인용발명 I과 다릅니다.

### (가). 구성의 상이성

본원발명에서 창상치료에 사용하는 활성 성분은 혈장 또는 혈청인 반면, 인용발명 I의 경우는 혈장에서 유래한 단백질 PHBP-70입니다. 본원발명

에서 사용되는 혈장 또는 혈청은 본원의 명세서에 정의된 바와 같이 혈액속의 유형성분, 즉 세포 및 세포 단편이 분리된 담황색의 액체 성분이고, 혈청은 혈장에서 피브리노겐과 기타 응고인자가 제거된 것입니다. 혈장 또는 혈청의 구성 성분은 잘 알려져 있으며, 수많은 효소, 호르몬, 성장인자 등의 단백질(약 80여종), 무기물질 등을 포함하고 있습니다 (참고자료 2). 반면에, 인용발명 I은 창상치료제를 위해, 활성 성분인 신규 단백질 PHBP-70과 창상치료에 적당한 수용성 기제를 혼합한다고만 기술하고 있으며, 단백질 PHBP-70의 기원인 혈장 자체가 신규 단백질 PHBP-70과 균등한 섬유아세포 증식 효과를 나타낼 수 있다거나 창상치료제로 유용할 수 있다는 어떠한 언급도 없습니다.

인용발명 I에는 단지 신규 단백질 PHBP-70과 혼합하여 사용하는 것으로서 수용성 기제를 언급하고 있으나, 이것은 제약분야에서 흔히 사용되는 담체를 가리키는 것으로서 이러한 담체들은 창상의 활성화에는 어떠한 영향도 미치는 것이 아니며 본원발명에서 사용되는 혈장 또는 혈청의 성분과 전혀 상관이 없다는 것은 당업자라면 누구나 이해할 것입니다.

인용발명 I은 다량의 소혈장(19L)으로부터 PHBP-70 단백질을 분리한 과정을 제시하고 있으나, PHBP-70 단백질의 혈장내 함량이 얼마인지를 언급하지 않고 있습니다. 또한, 소외의 다른 포유동물의 혈장으로부터 PHBP-70 단백질을 분리했다는 근거도 없습니다. 따라서, 인용발명 I로부터 혈장 또는 혈청이 창상치료에 어느 정도의 양으로 사용할 수 있는지 전혀 알 수 없습니다.

이에, 본원발명의 구성과 인용발명 I의 구성은 전혀 다른 것입니다.

#### (나). 효과의 상이성

본원발명에 따른 혈장 또는 혈청의 창상치료 효과는 본원의 실험실시예 1 내지 8에 예시된 바와 같이 육아조직생성 및 혈관신생을 근거로 하고 있는 반면에, 인용발명 I에 따른 신규 단백질 PHBP-70의 창상치료 효과는 단지 섬유아세포 증식을 근거로 하고 있습니다. 이것은 본원발명의 작용 효과가 인용발명 I의 작용 효과와 다른 것으로 인정되어야 하며, 그 이유는 이하 설명하는바에 의해 자명합니다.

첫째, 본원발명에 따라 사용된 혈장 또는 혈청은 지금까지 창상치료과정에 관여하는 것으로 가장 널리 알려져 있고 실질적으로 FDA(미국식약청)에 의해 허가되어 상용화되고 있는 PDGF(Platelet-derived growth factors)(Johnson & Johnson의 Regranex<sup>®</sup>)와 비교하여 우수한 육아조직생성 및 혈관신생 효과(약 2배 이상)를 제공한다는 것을 증명하였습니다. 한편, 미국의 Hershey Medical Center에서 공개한 문헌(참고자료 3)에 의하면, 사람 혈소판 용액(PDGF를 다량 함유함)의 섬유아세포 증식 효과가 사람 혈청(PDGF가 아주 극소량 함유됨)의 섬유아세포 증식 효과에 비하여 약 5배 높다는 것을 증명하고 있습니다(참고자료 3의 Fig. 3a의 데이터). 요컨대, 본원발명의 육아조직생성 및 혈관신생 효과는 참고자료 3의 섬유아세포 증식 효과와 상반되는 결과를 제공하고 있습니다. 이와 같은 결과는 어떠한 물질이 섬유아세포 증식의 효과가 있다고 하여 그 만큼 비례하여 육아조직생성 및 혈관신생 효과로 반영된다고 할 수 없음을 입증하는 것입니다. 따라서,

섬유아세포 증식 효과를 육아조직생성 및 혈관신생 효과와 동일한 것으로 판단되어서는 안 될 것이며, 섬유아세포 증식 효과와 육아조직생성 및 혈관신생 효과는 그 자체로 별개의 것으로 인정되어야 할 것입니다.

둘째, 창상은 세포 구조 및 조직 층을 복원하는 복잡하고 역동적인 과정으로서 이의 치유 과정은 여전히 이해되지 않고 있는 부분들이 많이 있으나 대체로 세 가지 단계, 즉 (i) 염증 단계(inflammation phase), (ii) 육아조직형성 단계(granulation phase) 및 (iii) 재구성 단계(remodeling phase)로 구별할 수 있는 것으로 알려져 있습니다(참고자료 4). 이들 단계는 세분화하면 매우 복잡하고 많은 기전으로 이루어지며 기전마다 여러 많은 세포(혈소판, 내피세포, 섬유아세포, 평활근 세포, 호중구, 림프구, 대식세포, 피부세포, 비만세포, 기타 많은 조직 및 세포)와 활성물질(PDGF, TGF, EGF, TNF, LDGF, CTGF, FGF, KGF 등의 성장인자 및 기타 사이토카인, 콜라겐, 비트로넥틴, 피브린, 피브리넥틴, 보체인자, 림포카인 등)들이 복합적으로 상호 관여하고 있습니다. 이러한 복잡한 창상 치유 과정에서 어떠한 물질이 섬유아세포 증식 활성을 나타낸다고 하여, 창상 치유의 궁극적인 결과로서 세포 구조 및 조직 층을 복원해 준다고 단정할 수 없으며, 더구나 세포 구조 및 조직 층의 복원에 기여한다고 기대하더라도 어느 정도로 그 효과를 기대할 수 있는지를 추정하는 것은 절대 불가능한 것입니다. 예를 들면, 인용발명 I의 PHBP-70의해 섬유아세포가 더 증식하였다고 하더라도, 섬유아세포는 상처부위로 이동해야하는데 이러한 이동은 PDGF, TGF- $\beta$ , EGF, 림포카인, 콜라겐 펩타이드, 피브로넥틴 등이 관여된 여러 기전에 의



존하기 때문에, 그러한 섬유아세포의 증식만으로 보다 나은 상처치유가 보장된다고 단정할 수 없습니다. 다른 예를 들면, 창상 치유 과정에서 핵심적인 과정이라 할 수 있는 혈관신생 및 상피화는 림프구, 신경세포, 혈관세포, 피부세포 등이 일시에 상호적으로 참여하여야 하기 때문에 단지 섬유아세포가 많다고 하여 보다 나은 혈관신생 및 상피화를 보장할 수 없습니다. 또 다른 예를 들면, 섬유아세포는 창상이 유발되면 콜라겐을 침착하는 역할을 하며 이러한 콜라겐 침착은 조직 손상을 복원하는데 필요합니다. 그러나, 창상 부위에 콜라겐이 지나치게 침착하면 조직의 구조가 비정상적으로 바뀌며, 기능이 저하되면서 섬유증이 일어납니다(참고자료 5). 따라서, 섬유아세포 증식 효과만으로 복잡한 창상치유 과정의 결과로 나타나는 육아조직생성 및 혈관신생 효과를 단정해서는 안 될 것이며 본원발명에서 증명하는 혈장 또는 혈청의 육아조직생성 및 혈관신생 효과는 그 자체로 새로운 창상 치유 효과를 증명한 것으로 인정하여야 할 것입니다.

셋째, 본원 출원인은 대한민국식약청(KFDA)의 대표적인 국가공인시험인증기관인 한국화학시험연구원(KOTRIC)에 인용발명 I의 실험방법과 동일한 방법으로 의뢰하여, 본원발명에 따른 혈청의 섬유아세포증식 효과를 평가받았으며, 그 결과 본원발명의 혈청은 약 20배 이상의 섬유아세포 증식 효과를 나타낸 것으로 평가받았습니다(참고자료 6). 이 결과는 인용발명 I의 PHBP-70(최대 약 13배)에 비하여 우수한 것입니다.

이에, 본원발명의 효과는 인용발명 I로부터 전혀 기대 또는 예측될 수 없는 것으로 상이한 것으로 인정되어야 합니다.

## 2. 진보성

심사관님께서서는 본원의 특허청구범위 제1항, 제3항 및 제6항은 신규성이 인정되지 않으므로 진보성에 관해 논하지 않으셨고, 제2항 및 제4항은 인용발명 I에 의해 진보성이 인정되지 않으며, 제5항은 인용발명 I과 참조 D2(JP03-240738A(1991.10.28))에 기술된 발명(이하, 인용발명 II)의 조합에 의해 진보성이 인정되지 않는다고 판단하셨습니다.

그러나, 이러한 판단은 본원발명의 신규성을 부정한데서 비롯된 것이므로, 앞서 개진한 바와 같이 본원발명은 인용발명과 비교하여 신규성이 있는 것으로 인정되어야 하며, 게다가, 본원발명은 인용발명 I에 비하여 섬유아세포 증식 효과가 우수하고 인용발명 I 및 인용발명 II에서 증명되지 않을 뿐만 아니라 추정할 수도 없는 탁월한 육아조직 형성 및 혈관신생 효과를 제공하므로 선행기술에 비하여 진보된 것으로 인정되어야 할 것입니다.

## 3. 결론

본원발명과 인용발명의 동일성을 판단하는 데에는 양자 발명의 기술적 구성을 그 작용 효과와 함께 종합적으로 검토하여 판단하여야 합니다(대법원 2001. 6. 1. 선고, 98후1013 판결).

본원발명의 창상치료제는 약 80여종의 단백질 및 무기물질로 구성된 혈청 또는 혈장(참고자료 1)을 함유함을 특징하는 반면, 인용발명 I의 창상

치료제는 소혈장으로부터 분리된 PHBP-70 단백질과 통상적인 약제학적 담체로 구성되므로, 성분 자체가 전혀 다릅니다. 게다가, 인용발명 I은 단지 다량의 소혈장으로부터 PHBP-70 단백질을 분리하였으나 그의 혈장내 함량이 얼마인지를 제시하지 않았으며, 다른 포유동물 종의 혈장으로부터 PHBP-70 단백질을 분리했다는 근거도 없습니다. 이에, 인용발명 I로부터 혈장 또는 혈청의 창상 치료 용량을 설정할 수 없습니다. 따라서, 양자 발명의 구성이 동일하다고 판단할 수 없습니다.

본원발명의 창상치료제에 사용되는 혈청 또는 혈장은 우수한 육아조직 형성 및 혈관신생 효과를 제공합니다. 반면에 인용발명 I의 창상치료제에 사용되는 PHBP-70 단백질은 섬유아세포 증식 효과를 제공합니다. 섬유아세포 증식 효과는 육아조직 형성 및 혈관신생 효과를 보장할 수 없습니다. 이러한 사실은 창상치유 과정의 복잡하고 많은 기전으로부터 당업자(특히, 외과의사)는 충분히 인지할 수 있으며, 실제로 참고자료 3의 문헌에 공개된 실험 데이터에 의해 명백히 증명되고 있습니다. 게다가, 창상 치유 과정에서 섬유아세포의 증식에 의해 과도한 콜라겐 침착이 유발되면 오히려 역효과가 초래될 수 있습니다(참고자료 5). 따라서, 육아조직 형성 및 혈관신생 효과는 섬유아세포 증식 효과와 다른 기전에 의해 달성되는 다른 효과로 인정되어야 합니다.

인용발명 I은 소혈장으로부터 분리된 PHBP-70 단백질이 섬유아세포 증식효과를 근거로 창상치료제로 유용할 수 있다고 하나, 소혈장 자체를 포함한 다른 포유동물 유래의 혈장이나 혈청이 PHBP-70과 균등한 섬유아세포 증

식 효과가 있음을 증명하고 있지도 않을 뿐만 아니라 혈장 또는 혈청 자체가 창상치료제로 유용할 수 있다고 밝히지도 않았습니 다. 게다가, 인용발명 I은 혈청 또는 혈장이 육아조직 형성 및 혈관신생 효과를 나타낸다는 것을 제시하지도 않았으며, 이를 추론 또는 예측할만한 어떠한 암시도 없습니다.

따라서, 본원발명은 인용발명 I과 구성 및 효과가 다른 것으로서 동일성이 없는 신규성을 갖는 발명으로 인정받아야 할 것입니다.

한편, 본원발명에 따른 혈청 또는 혈장은 인용발명 I의 PHBP-70 단백질에 비하여 섬유아세포 증식 효과가 우수한 것이 입증되었고(참고자료 6), 더불어 현재까지 창상치료에 대표적인 물질로서 널리 알려져 있으며 FDA의 승인하에 시판되고 있는 PDGF(Johnson & Johnson의 Regranex<sup>®</sup>)에 비하여 현저히 우수한 육아조직 형성 및 혈관신생 효과를 증명하고 있는바 본원발명은 인용발명 I 및 II를 포함한 선행기술에 비하여 진보된 것으로 인정되어야 할 것입니다.

이상의 의견과 함께 참고로, 본원발명은 이미 그 우수성을 확인하여 미국 식품의약품안전청(FDA)에 "HEALADEx<sup>®</sup>"라는 이름으로 지난 2003.8.27일자로 등록승인 신청이 되었으며(참고자료 7), 최근 FDA로부터 First letter(참고자료 8)를 받고 조만간 승인절차를 기다리고 있사오니, 이러한 사정을 참작하시어 본원발명의 신규성 및 진보성을 인정하여 주실 것을 심사관님께 간곡히 요청드립니다.

## 참고자료

1. 대한민국 대법원 판례(2001. 6. 1. 선고, 98후 1013 판결)
2. Wendy Y. et al., Plasma Proteins Clinical Utility  
and Interpretation by Foundation of Blood Research, USA
3. Nancy Kohler and A. Lipton, Experimental Cell  
Research 87 (1974) 297-301
4. 서울아산병원성형외과 성형외과학강의 1편-상처치유 (2003. 6. 25)
5. Robert F. Diegelmann and Melissa C. Evans, Frontiers in  
Bioscience 9, 283-289, January 1, 2004
6. 한국화학시험연구원 보고서
7. HEALADEX®에 대한 FDA 승인신청서 발췌사본
8. FDA의 First Letter 사본

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**